



TITLE:

Clinical and Experimental Evaluation of
Urinary Histidine Derivatives as an Index of
Folic Acid Metabolism(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Ishihara, Shojiro

CITATION:

Ishihara, Shojiro. Clinical and Experimental Evaluation of Urinary Histidine Derivatives as an Index of Folic Acid Metabolism. 京都大学, 1969, 医学博士

ISSUE DATE:

1969-03-24

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/213076>

RIGHT:

氏 名	石 原 象 二 郎 いし はら しょう じ ろう
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 396 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 44 年 3 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Clinical and Experimental Evaluation of Urinary Histidine Derivatives as an Index of Folic Acid Metabolism (葉酸代謝の指標としての Histidine Derivatives に関する臨 床的実験的研究) (主 査) 教 授 協 坂 行 一 教 授 高 安 正 夫 教 授 深 瀬 政 市
論 文 調 査 委 員	

論 文 内 容 の 要 旨

生体内に於けるヒスチジン代謝の中間物質即ち Histidine Derivatives (以下HD) には Formiminoglutamic acid (以下 FIGLU) 及び Urocanic acid (以下 UA) があり、これ等がグルタミン酸に代謝されるために活性型葉酸 Tetrahydrofolic acid (以下 THF) が必要である。従って生体内に葉酸欠乏やその活性化障害が存在する時 HD はグルタミン酸に転換し得ず尿中に排泄される。本報は HD を指標として血液疾患悪性腫瘍及び肝疾患に於ける葉酸代謝障害の有無を明らかにせんとしたものである。

尿中 HD 測定に用いた方法は Chanarin and Bennett の原法に若干の修正を加えたもので、対象尿はヒスチジン15g 負荷後採取した24時間尿を用いた。尚健康人10例を対象として測定した FIGLU 及び UA の正常上限値は各々30mg/day であった。

先ず HD を指標として各疾患に於ける葉酸欠乏状態を観察した所可成りの高率で葉酸欠乏患者が存在する事が判明した。即ち FIGLU を指標とすれば血液疾患(悪性貧血, Blind loop syndrome, 再生不良性貧血, 急性及び慢性白血病, Hodgkin 病等)で40例中40%, 悪性腫瘍(肺癌, 肝臓癌, 胃癌, 上顎癌等)40例中47.5%, 肝疾患(急性及び慢性肝炎, 肝硬変, 肝臓癌等)で53例中53.5%の患者が葉酸欠乏状態にあり, UA を指標とすれば各々40%, 44%及び52%の頻度で葉酸欠乏が存在する。

次に上記各疾患でその臨床経過と HD の動態を観察した所, 次の様な結果を得た。第一に臨床的に Vitamin B₁₂ 欠乏と推定された悪性貧血患者2例に於て HD が大量に排泄され而も, この HD が葉酸投与によく反応する事が観察された。第二に代謝拮抗剤である Methotrexate (以下 MTX) の大量間歇投与及び分割投与が宿主に及ぼす影響を健康な成犬を対象に FIGLU を指標として観察した所, 大量間歇投与が分割投与の場合より明らかに影響が少ないことが認められた。第三に種々の癌患者が MTX の大量1回投与, 大量間歇投与及び動脈内注入を受ける時, その臨床経過と尿中 FIGLU 又は HD との関連を観察したが, その結果は次の如く要約される。1) MTX 投与後 Maximum level での FLGLU 量は MTX 投与量に比例して増加する。2) 尿中 FIGLU 又は HD は MTX 投与に伴う副作用(口内炎, 下痢, 食

欲不振等)とよく平行して増減する。3) 殆どの症例に於て HD の異常増加の始まる時期は白血球減少の始まる時期に先行する。第四に肝疾患患者(慢性肝炎及び肝硬変) 7 例に人間の 1 日生理的必要量とされている葉酸及び THF 各々 0.1mg/day を 10 日間, Coenzyme B₁₂ 及び Vitamin B₁₂ 各々 0.5μg/day を 5 日間投与し, これに対する尿中 HD の反応を観察した所, 次の結果を得た。1) 葉酸投与に対し 7 例中 4 例は HD の著明な減少を示した。これは単純な葉酸欠乏の存在を意味すると考えられる。2) THF 投与に対し 4 例中 3 例はこれに反応した。この 3 例中の 1 例は葉酸投与に無反応で, THF 投与のみに反応した所からこの症例では肝臓の酵素(例, Dihydrofolate reductase の活性低下, 即ち葉酸の活性化障害が存在すると推定される。3) 更にこの症例と葉酸及び THF 投与に無反応であった別の症例に Coenzyme B₁₂ 及び Vitamin B₁₂ 投与を行った所, 前者の症例は全く反応せず, 逆に後者の症例は著明に反応した。後者の症例では FIGLU-transferrase 活性低下の存在が推定される。

以上の結果より尿中HDの測定は生体の葉酸欠乏状態特にその潜在的欠乏状態を知るために有用であり, 又 MTX 投与時その副作用をより早く知る有力な指標となり得る。又葉酸, THF, Vitamin B₁₂ 及び Coenzyme B₁₂ 投与と尿中 HD との関連を追求すれば, これら相互の欠乏状態の鑑別や生体内での葉酸代謝を知る事が出来ると結論した。

論文審査の結果の要旨

著者は Formiminoglutamic acid (FIGLU), Urocanic acid (UA) 等の Histidine 中間代謝物質 (H. D.) の尿中排泄量を指標として, 各種疾患における葉酸代謝障害の有無を明らかにせんとした。その結果, FIGLU を指標とすれば, 血液疾患 40 例中 40%, 悪性腫瘍 40 例中 47.5%, 肝疾患 53 例中 53.5%, UA を指標とすれば, それぞれ 40%, 44%, 52% の頻度で葉酸欠乏が存在することが明らかにされた。さらに健康成犬および癌患者について, 葉酸拮抗剤 Methotrexate (MTX) の尿中 H. D. 排泄におよぼす影響を検索し, MTX 投与後 FIGLU 排泄の最高値は MTX 投与量に比例して増加すること, MTX 大量間歇投与の方が分割投与より影響が少ないこと, 尿中 FIGLU または H. D. は MTX 投与に伴う副作用とよく平行して増減し, さらに H. D. の異常増加は白血球減少に先行すること, 生理的量の葉酸, Tetrahydrofolic acid, ビタミン B₁₂ 補酵素型 B₁₂ の投与に対する尿中 H. D. の反応態度より単純な葉酸欠乏, 肝臓における葉酸の活性化障害, B₁₂ 欠乏による代謝障害等を鑑別しうることを認めた。

以上本論文は, 尿中 H. D. の測定が生体の葉酸欠乏ないし代謝障害の検知, 鑑別, MTX 投与時の副作用の予知等に有力な指標となることを明らかにしたもので, 学術上, 臨床医学上有意義であり, 医学博士の学位論文として価値あるものと認める。